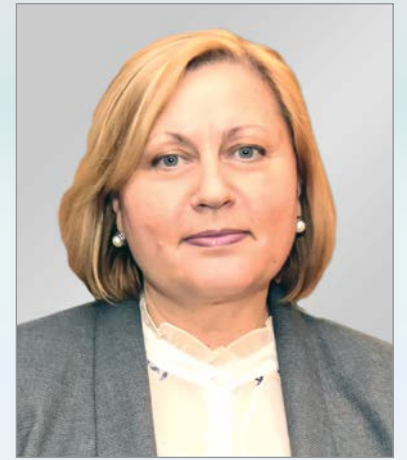




Г.О. Проценко, д.м.н., професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Флурбіпрофен: вибір оптимального НПЗП за гострого болю та запалення в пацієнтів із серцево-судинною патологією

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) стали чи не найбільшим надбанням фармакології, адже вони щодня полегшують біль мільйонам людей у світі. Водночас цей широкий клас засобів традиційно розглядають як двобічно загострений меч: з одного боку, він є нещадним до болю, з іншого – здатний заподіяти шкоди різним тканинам та органам [1].



Г.О. Проценко

Усі НПЗП тією чи іншою мірою інгібують два ферменти циклооксигенази (ЦОГ), а саме ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Згідно із загальноприйнятою концепцією лікувальна дія НПЗП здебільшого опосередкована інгібванням ЦОГ-2, яка каталізує вироблення прозапальних цитокінів, а їхні шлунково-кишкові побічні ефекти зумовлені пригніченням перекисного фосфорилювання в епітелії шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та ЦОГ-1, яка відповідає за синтез захисних простагландинів у слизовій оболонці шлунка [2]. У 1990-х рр. для зниження шлунково-кишкової токсичності НПЗП було розроблено вибіркові інгібітори ЦОГ-2, т. зв. коксиби; здавалося, що проблема вирішена раз і назавжди [3]. Проте невдовзі почали з'являтися повідомлення про побічні реакції на коксиби з боку серцево-судинної системи; подальші плацебо-контрольовані дослідження показали, що інгібітори ЦОГ-2 були пов'язані з підвищеним ризиком атеротромбозу та судинних подій [4, 5]. Рофекоксиб і вальдекоксиб навіть були відкликани з ринку. Крім того, подальші метааналізи контрольованих досліджень і клінічні спостереження продемонстрували, що підвищений серцево-судинний ризик не є обмежено притаманним лише для селективних інгібіторів ЦОГ-2, але також стосується деяких традиційних НПЗП (диклофенак, кеторолак) [6-8], тому наразі тривають дискусії щодо вибору НПЗП й оптимізації терапії в пацієнтів із супутньою патологією не тільки ШКТ, а й серцево-судинної системи, оскільки пацієнтів із такою коморбідною патологією значно більше. Наприклад, за даними аналізу 15 тис. жителів США віком від 65 років, які страждають на остеоартроз, наявність артеріальної гіпертензії відзначено у 80%, цукрового діабету – у 31,3%, серцевої недостатності (СН) – у 38%, ішемічної хвороби серця (ІХС) – у 16,9%, цереброваскулярних порушень – у 17,3%.

Ефекти НПЗП, яких потрібно уникати при коморбідних ревматичних і серцево-судинних захворюваннях

Щодня мільйони людей приймають НПЗП для полегшення гострого болю, але основними користувачами цих засобів є пацієнти із суглобовим болем унаслідок патології опорно-рухового апарату та ревматичних захворювань, як-от ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозивний спондиліт, загострення подагричного артрит, остеохондроз шийного та поперекового відділів хребта. Ці пацієнти змушені приймати НПЗП тривало та часто у високих дозах, тому питання безпеки НПЗП постають перед ними особливо гостро.

Відомо, що хронічні системні запальні та ревматичні захворювання супроводжуються підвищеною частотою розвитку серцево-судинної патології, а також кардіоваскулярної смертності [9, 10]. Зокрема, ймовірність розвитку інфаркту міокарда та недостатності кровообігу у хворих на ревматоїдний артрит перевищує загальнопопуляційну вдвічі, а при анкілозивному спондиліті – в 1,3-2,2 рази [11]. Основними причинами враження серцево-судинної системи за ревматичних захворювань вважають запальні ураження міокарда та судин, прогресування атеросклерозу на тлі хронічного запалення, а також побічні ефекти медикаментозної терапії, в тому числі від прийому НПЗП [11, 12].

Загальні наслідки пригнічення синтезу простагландинів під дією НПЗП включають посилення периферичного судинного опору, зниження перфузії нирок. Знижується швидкість клубочкової фільтрації, що спричиняє затримку рідини та натрію. Крім того, НПЗП можуть зменшувати лікувальний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), β -блокаторів і діуретиків через інгібвання синтезу судинорозширювальних простагландинів. Разом ці механізми зумовлюють розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань (навіть до розвитку СН) [13, 14]. У зв'язку із цим коморбідні серцево-судинні захворювання накладають певні обмеження на використання деяких НПЗП згідно з інструкціями до їх застосування (як-от еторикоксиб, диклофенак).

Які НПЗП провокують розвиток СН?

СН – кінцевий етап багатьох захворювань серця, тому за ризиком розвитку хронічної СН можна судити про довготривалу серцево-судинну безпеку НПЗП, які приймали пацієнти. Для вивчення серцево-судинної безпеки різних НПЗП й оцінки ризику госпіталізації щодо СН проведено масштабне дослідження 5 баз даних охорони здоров'я населення з 4 країн Європи (Нідерландів, Італії, Німеччини, Сполученого Королівства) [15]. Учасниками випробування стали дорослі особи, котрі розпочали прийом НПЗП у 2000-2010 рр. Загалом було виявлено 92 163 госпіталізації щодо СН, які зіставили із 8 246 403 контрольними пацієнтами, схожими за комплексом чинників ризику, віком, статтю та роком входження до когорти. Зв'язок між ризиком госпіталізації щодо СН і використанням 27 окремих НПЗП (23 традиційних НПЗП і 4 селективних інгібіторів ЦОГ-2) оцінювали в багатовимірній моделі логістичної регресії.

У результаті було встановлено підвищений ризик госпіталізації щодо СН у 2 інгібіторів ЦОГ-2 (еторикоксиб, рофекоксиб) і 7 традиційних НПЗП (диклофенак, ібупрофен, індометацин, кеторолак, напроксен, німесулід, піроксикам). Відношення шансів коливалось від найнижчих у флурбіпрофену (0,97) і целекоксибу (0,96) до найвищих ризиків розвитку СН у еторикоксибу (1,51) і кеторолаку (1,83). Ризик розвитку СН удвічі зростає у пацієнтів, котрі приймали еторикоксиб, диклофенак, індометацин, піроксикам, рофекоксиб у дуже високих дозах (≥ 2 визначені еквіваленти добової дози). Водночас навіть середні

дози еторикоксибу й індометацину (0,9-1,2 визначеного еквіваленту добової дози) були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку СН. Натомість флурбіпрофен, який помірно інгібують ЦОГ-1 і ЦОГ-2 не підвищував ризику госпіталізації щодо СН за використання у звичайних рекомендованих дозах (відношення ризику 0,97, тобто близьке до нейтрального; рис. 1) [15].

Автори дослідження дійшли висновку, що ризик госпіталізації через СН, пов'язаний із поточним використанням НПЗП, є неоднорідним для різних препаратів цього класу. Підвищений ризик пов'язаний із застосуванням деяких популярних НПЗП (як-от еторикоксибу, диклофенаку, ібупрофену, німесуліду), тоді як інші, зокрема флурбіпрофен, не спричиняють підвищення ризику СН. Також цей ефект залежить від дози. Збільшені дози НПЗП підвищують ризик госпіталізації щодо СН (еторикоксиб, диклофенак, індометацин) [15]. Отже, результати цього випробування на основі реальних даних про майже 10 млн користувачів НПЗП із 4 країн Європи можуть слугувати орієнтиром для клініцистів під час вибору ефективних і водночас безпечніших НПЗП для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або чинниками ризику.

Чому НПЗП мають різну серцево-судинну токсичність?

Селективність відносно ізоферментів ЦОГ більше не вважають ключовим чинником серцево-судинної токсичності НПЗП [10, 16]. Вплив окремих НПЗП на серцево-судинний ризик може залежати від комплексної взаємодії фармакологічних властивостей,

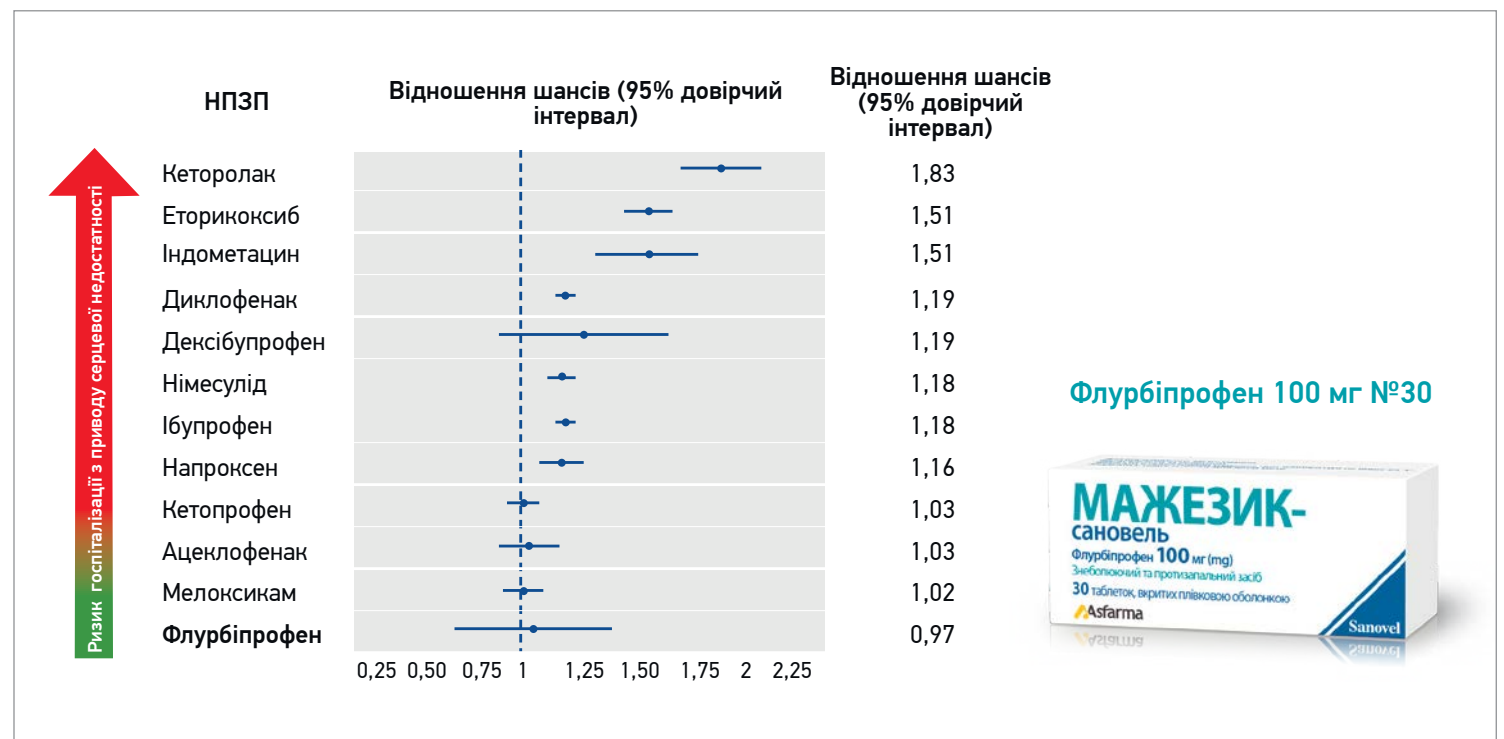


Рис. 1. Ризики госпіталізації з приводу серцевої недостатності (від високого до низького) після використання в минулому різних НПЗП (адаптовано з Argè et al.) [15]

Флурбіпрофен 100 мг №30



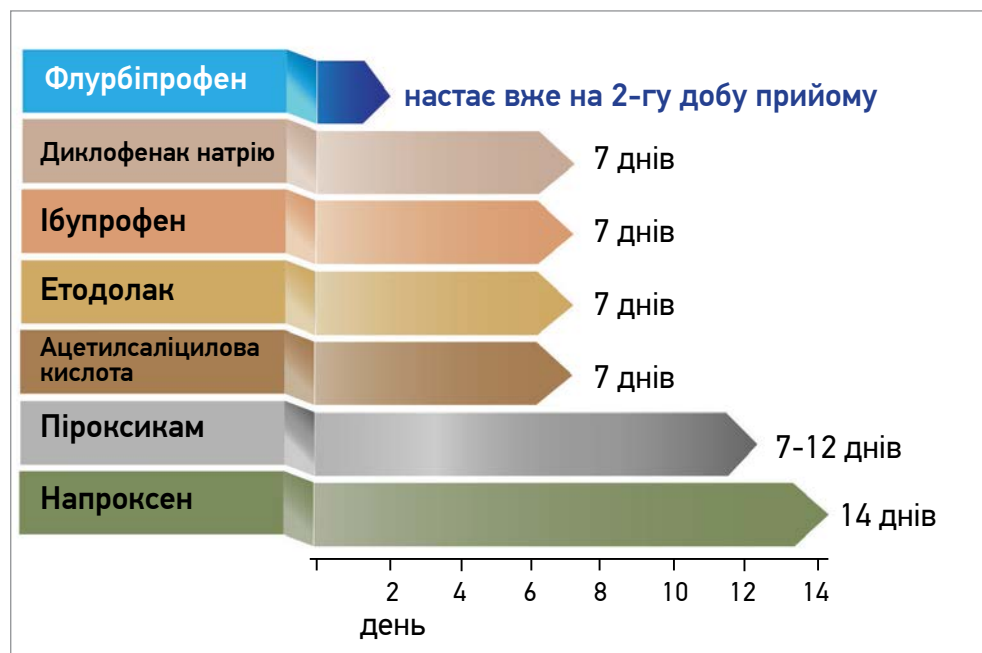


Рис. 2. Швидкість розвитку протизапального ефекту на тлі прийому різних НПЗП (адаптовано з Amadio et al.) [1]

включаючи тривалість і ступінь пригнічення агрегації тромбоцитів, ступінь підвищення артеріального тиску, а також інші властивості, ймовірно, унікальні для певної молекули [15]. Крім того, всі НПЗП тією чи іншою мірою пригнічують агрегацію тромбоцитів, а отже, в такий спосіб порушують процес тромбоутворення, що може спричинити кровотечі, особливо за поєднання НПЗП з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у пацієнтів з ІХС, які постійно приймають АСК [1].

Перед клініцистом постає таке запитання: який НПЗП обрати за гострого болю та запалення в пацієнтів із серцево-судинною патологією, особливо якщо вони щодня приймають кардіологічну дозу АСК? З огляду на це розглянемо деякі характеристики НПЗП, які часто застосовуються при гострому болю та запаленні й мають значний вплив на стан серцево-судинної системи.

Наприклад, високоселективний інгібітор ЦОГ-2 еторикокиб збільшує рівень тромбоутворення, а також чинить дестабілізаційний вплив на артеріальний тиск, тому в інструкції для застосування еторикокибу є відповідні протипоказання до його застосування: у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, при якій показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. і недостатньо контролюються, при діагностованій ІХС, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях, застійній СН (II-IV функціональні класи за NYHA).

Неселективний НПЗП диклофенак, який широко застосовується в разі суглобового болю, в інструкції також має низку протипоказань із боку серцево-судинної системи: ІХС у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій, СН (III-IV стадії); при застійній СН (II-IV функціональний клас за NYHA); цереброваскулярних захворюваннях у пацієнтів, котрі перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.

Флурбіпрофен – розумний вибір за гострого болю та коморбідності

Альтернативою класичним НПЗП і коксибам у разі гострого болю є флурбіпрофен – НПЗП ряду пропіонової кислоти, який у численних дослідженнях виявився потужним і ефективним засобом лікування гострого болю при запальних захворюваннях, зокрема ревматичних, гострому подагричному артриті, дисменорей. Особливістю флурбіпрофену є поєднання швидкого знеболення (через 30 хв) зі швидкою протизапальною та протинабряковою діями [17]. Виражена протизапальна дія флурбіпрофену розпочинається

вже на 2-гу добу, що втричі швидше порівняно з ібупрофеном, диклофенаком чи етодолаком, у яких вона спостерігається тільки на 7-й день, і в 7 разів швидше порівняно з напроксеном (рис. 2) [1].

Цей факт особливо важливий на початку лікування загострень суглобових больових синдромів, наприклад у разі гострого подагричного артрити. Водночас інструкція не обмежує тривалість застосування флурбіпрофену, що дає пацієнтам змогу не змінювати лікування, крім того, покращує комплаєнс. Термін лікування визначається лікарем індивідуально в кожному окремому випадку. Як відомо, деякі НПЗП із досить високою ефективністю щодо болю та запалення, на жаль, мають суттєві обмеження тривалості застосування через високий ризик побічних ефектів, зокрема німесулід – до 15 днів, кеторолак – до 5 днів.

Оскільки діапазон співвідношення селективності блокування ЦОГ-2/ЦОГ-1 у флурбіпрофену варіює від 0,4 до 2 [18], це робить його найпотужнішим інгібітором ЦОГ-2 як серед похідних пропіонової кислоти – ібупрофену, напроксену й кеторофену, так і порівняно з традиційним диклофенаком. Цю перевагу чітко продемонстровано в метааналізі досліджень, присвячених терапії ревматоїдного артрити, де флурбіпрофен упевнено переважав ібупрофен за протибольовою ефективністю: флурбіпрофен 200 мг на добу (100 мг 2 рази на добу) ефективніше знімав біль, скутість і набряк, аніж ібупрофен 1800 мг на добу чи напроксен 750 мг на добу [17]. У пацієнтів із ревматоїдним артритом флурбіпрофен навіть у середньодобовій дозі 200 мг (щонайбільше 300 мг) ефективніше знеболював, зменшував нічний біль і ранкову скутість, аніж диклофенак у максимальній добовій дозі 150 мг.

Швидка протибольова дія флурбіпрофену настає не лише через інгібування ЦОГ-2 у місці запалення, а й завдяки швидкому підвищенню рівня β-ендорфіну в центральній нервовій системі та пригніченню проходження больового імпульсу на рівні спинного мозку, завдяки чому флурбіпрофен діє не лише на ноцицептивний, а й на центральний і нейропатичний компоненти болю [19, 20]. За потужністю знеболення 100 мг флурбіпрофену (½ дозової дози) прирівнюється до 10 мг ін'єкційного морфіну, ось чому флурбіпрофен отримав зареєстроване показання «гострий біль опорно-рухового апарату», що принципово відрізняє його від інших НПЗП (наприклад, ібупрофену, напроксену, декскетопрофену), які відповідно до інструкцій показані для «симптоматичного лікування болю» чи «терапії болю від легкого до помірного ступеня».

Водночас помірно інгібування ЦОГ-1 корелює з хорошою переносимістю флурбіпрофену, в чому він схожий із групою помірно селективних НПЗП оксикамів [17]. Флурбіпрофен не порушує окисного фосфорилювання в клітинах ШКТ і є одним із найбезпечніших НПЗП щодо ризику шлунково-кишкових кровотеч (2,9): цей рівень нижчий на 25,7%, аніж у разі використання диклофенаку (3,9). Флурбіпрофен має хондропротекторну й остеопротекторну дії, сприяє загоєнню кісткової тканини.

Значною перевагою флурбіпрофену є задокументований сприятливий профіль безпеки стосовно серцево-судинної системи [1, 17]. У цьому аспекті досить показовими є вищезазначені результати дослідження ризику розвитку СН, у якому флурбіпрофен виявився одним із небагатьох НПЗП із нейтральним ефектом [15]. Тяжка СН (IV функціональний клас за NYHA) є також протипоказанням з боку серцево-судинної системи, яке стосується й усіх інших НПЗП. Флурбіпрофен помірно блокує ЦОГ-1 і знижує агрегацію тромбоцитів, але його антиагрегантний ефект має зворотний характер: якщо пацієнт приймає кардіологічну дозу АСК (не більш як 75 мг на добу), можливе поєднання флурбіпрофену з АСК. У такому разі АСК потрібно застосовувати за годину перед прийомом флурбіпрофену. За результатами 6-місячного дослідження, застосування флурбіпрофену в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда та в яких було виконано системний тромболізис або ангіопластику, сприяло 70% зниженню ризику виникнення повторного інфаркту. Тому на відміну від еторикокибу, диклофенаку в інструкції до флурбіпрофену (Мажезик-сановель) відсутні такі протипоказання, як артеріальна гіпертензія, при якій показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст., ІХС, перенесений

інфаркт міокарда, наявні захворювання периферичних артерій, СН (II-III стадії).

В Україні єдиним представником флурбіпрофену у формі таблеток по 100 мг є препарат Мажезик (від «Асфарма»). Показаннями до його застосування є гострий біль опорно-рухового апарату; ознаки та симптоми ревматоїдного артрити, остеоартрозу, анкілозивного спондиліту, гострого подагричного артрити; дисменорея в жінок. **Рекомендоване дозування Мажезику – по 100 мг 2 рази на добу, максимальна доза становить 300 мг на добу.**

Вираженість і висока швидкість настання протизапального й анальгезивного ефектів Мажезику та переконливі дані щодо його безпеки при тривалому використанні (протягом 6 місяців у пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом) були підтверджені в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска НАМН України». Отримані результати дослідження свідчать про високу ефективність протизапальної терапії флурбіпрофеном (Мажезик), що найбільшою мірою вплинула на показники суб'єктивної оцінки больового синдрому, загальної активності хвороби та вираженість запального процесу в суглобах, що корелювало з показниками активності лабораторних маркерів запалення [21].

З огляду на вищезазначені особливості та переваги флурбіпрофен (Мажезик) є цінною альтернативою класичним неселективним НПЗП (диклофенаку, ібупрофену), а також деяким селективним інгібіторам ЦОГ-2 (еторикокибу) під час обрання лікування суглобових больових синдромів, особливо гострого болю в пацієнтів із коморбідними серцево-судинними захворюваннями або чинниками ризику (які перелічені в протипоказаннях інструкції вищевказаних НПЗП).

Список літератури знаходиться в редакції.



МАЖЕЗИК - сановель

МАГІЯ ЗНЕБОЛЕННЯ*

Лікування гострого болю¹

- швидкий і потужний знеболювальний ефект²
- протизапальна дія на 2 добу³
- сприятливий профіль безпеки для: ССС, ШКТ, нирок, хряща⁴
- зменшує потребу в опіоїдах⁵

Єдиний флурбіпрофен 100 мг в Україні**

*Мається на увазі інформація з інструкції з використання лікарського засобу Мажезик-сановель в розділах фармакологічні властивості та показання: «Механізм дії пов'язаний із вираженим інгібуванням синтезу простагландинів за рахунок пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1 і 2), що призводить до зменшення запалення, гіперемії, набряку та лікування гострого болю». **Згідно даних «Proxima Research International» від 09.09.2022 р. 1. Інструкція для медичного застосування препарату «Мажезик-сановель». 2. Sateesh K, 2015. 2. Comparative study of flurbiprofen and morphine for postsurgical gynecologic pain. J C Morrison, J Zanki, J Med. 1986; Mar. 3. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. Peter Amadio Jr. 1993. 117016. 4. Клінічна фармакологія та фармакокінетика в ревматології/М.Д. Крайшн, О.В. Крайшн, О.О. Крайшн, В.В. Крайшн. 2-ге вид., доп. та доп. – Запоріжжя, 2015. – с. 317. 5. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. Simona Bancos Cell Immunol. 2009.

Мажезик-сановель: 1 таблетка містить флурбіпрофену 100 мг, № 30. Нестероїдні протизапальні препарати та протиревматичні засоби. Інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1 і 2). Показання: Гострий біль опорно-рухового апарату, ознаки та симптоми ревматоїдного артрити, остеоартрозу, анкілозивного спондиліту, гострого подагричного артрити, Дисменорея. Пріймати внутрішньо по 50-100 мг 2-3 рази на добу. Побічні реакції: Диспепсія, запор, нудота. Категорія відсутності. За рецептом. Виробник: Сановель Ілч Санай ве Тіркджет А.Ш. РП/UA/10349/01/01. Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я та фармацевтики. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Либінка, 17, оф. 511, м. Київ, 03036, тел.: (044) 597 14 47, e-mail: uainfo@asfarma.com.